

Л. М. ТУХВАТУЛЛИНА, Л. Т. ДАВЛЕТШИНА

Казанская государственная медицинская академия

Гиперпролактинемия у больных в практике врача акушера-гинеколога

Тухватуллина Лилия Мухаметзяновна

кандидат медицинских наук,

доцент кафедры акушерства и гинекологии №2

В статье представлены современные данные по классификации, диагностике и тактике ведения больных с гиперпролактинемией.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, клиника, диагностика, лечение

L. M. TUKHVATULLINA, L. T. DAVLETSHINA

Hyperprolactinemia at patients in practice of the obstetrician-gynecologist

In article modern data on classification, diagnostics and tactics of conducting patients with hyperprolactinemia are presented.

Keywords: hyperprolactinemia, clinic, diagnostics, treatment

СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Сочетание гиперпролактинемии с бесплодием, нарушениями менструального цикла, галактореей у женщин, снижением либидо и потенции, а также бесплодием у мужчин. Данный синдром также носит название гиперпролактинемического гипогонадизма.

Актуальность проблемы гиперпролактинемического гипогонадизма функционального и органического генеза связана как с частотой патологии (30-70% у больных с бесплодием и 30% при аменорее), так и необходимостью восстановления или улучшения репродуктивной функции женщин. Выделяют физиологическую и патологическую гиперпролактинемии (ГП).

Физиологическая ГП наблюдается во время беременности, после родов во время лактации, во время сна, полового акта, при повышенных физических нагрузках, медицинских манипуляций, гипогликемии.

Современная классификация причин патологической ГП

(Г. А. Мельниченко, И. И. Дедов, 1985).

1. Гиперпролактинемический гипогонадизм

1.1. Пролактиномы

1.1.1. Макроаденомы

1.1.2. Микроаденомы

1.2. Идиопатическая гиперпролактинемия

2. Гиперпролактинемия в сочетании

с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями

2.1. Гормонально-активные аденомы гипофиза

2.2. Гормонально-неактивные опухоли и псевдоопухоли sellarной и parasellarной области

2.3. Синдром «пустого» турецкого седла

2.4. Системные заболевания

2.5. Патология сосудов головного мозга

2.6. Лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия

2.7. Лимфоцитарный гипофизит

3. Симптоматическая гиперпролактинемия

3.1. Поражение периферических эндокринных желез

3.2. Медикаментозная гиперпролактинемия

3.3. Нервно-рефлекторная гиперпролактинемия

3.4. Почечная, печеночная недостаточность

3.5. Наследственные заболевания

3.6. Алкогольная гиперпролактинемия

3.7. Психогенная гиперпролактинемия

3.8. Гиперпролактинемия профессиональных спортсменов

4. Внегипофизарная продукция пролактина

5. Бессимптомная гиперпролактинемия

6. Сочетанные формы

Патогенез заболевания связан с повышением секреции ПРЛ гормон-продуцирующими опухолями гипофиза, нарушением дофаминергического ингибирующего контроля секреции ПРЛ гипоталамусом, стимуляции секреции ПРЛ тиреолиберинном, гонадотропин-рилизинг гормоном (ГнРГ) и некоторыми

медиаторами и нейропептидами (ацетилхолином, серотонином, эндогенными опиоидами, гистамином, окситоцином и др.).

Клиника заболевания характеризуется нарушением репродуктивной функции, а именно олиго- или аменорея (у 80% пациенток), бесплодие (у 70%) и галакторея (у 78%). При сохраненном менструальном цикле выявляют ановуляцию или недостаточность лютеиновой фазы. Галакторея может варьировать от обильного спонтанного выделения молока до появления единичных капель при сильном надавливании на молочные железы.

Могут быть выявлены макромастия, масталгия, инволютивные изменения и доброкачественные заболевания молочных желез. К другим симптомам относятся: снижение минеральной плотности костной ткани (до 45% случаев), ожирение различной степени выраженности у 50-60% пациенток, депрессивные состояния, головные боли, снижение либидо. Клинические проявления зависят от преобладания фракций пролактина.

ИЗОФОРМЫ ПРЛ ОБУСЛОВЛИВАЮТ РАЗНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ ГП:

- «малый» ПРЛ – ММ 23 кДа (с высокой рецепторной связывающей и биологической активностью «большой» ПРЛ — ММ 50 кДа)
- «большой-большой» ПРЛ-ММ 100 кДа
- гликозилированная форма ПРЛ-25 кДа.

МАКРОПРОЛАКТИНЕМИЯ

Преобладание в исследуемой сыворотке big-big пролактина более 60%, такие пациенты составляют 18-29%. NB! Первостепенное значение имеет клиническая картина заболевания.

Основным диагностическим критерием ГП служит определение уровня ПРЛ в сыворотке крови. Требуется не менее 2-х определений уровня ПРЛ с интервалом в неделю, в норме этот показатель не превышает 550 мМЕ/л.

В практической деятельности стоит обратить максимальное внимание на то, что показаниями к определению уровня ПРЛ в сыворотке крови являются:

- нарушение менструальной функции у женщин;
- бесплодие (как у женщин, так и у мужчин);
- ожирение (у мужчин и женщин);
- галакторея у женщин и мужчин;
- снижение либидо, потенции у мужчин;
- гинекомастия у мужчин;
- объемное образование ГГО на МРТ или КТ и состояние после операции на ГГО ;
- задержка полового развития у девочек и мальчиков.

К дополнительным методам исследования относят определение в сыворотке крови: уровня ТТГ, Т4, уровней ФСГ, ЛГ, эстрогенов, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С), рентгенографию черепа, КТ и МРТ головного мозга, при этом на сегодняшний день МРТ является наиболее информативным методом. Пролактиномы выявляются у каждой второй пациентки с ложноотрицательными результатами по данным краиниографии и КТ.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ:

Под нашим наблюдением находились 109 пациенток репродуктивного возраста с гипоталамическим гипогонадизмом (ГП), из них 55 — функционального, 38 — органического ге-

неза, 16 пациенток с аденомой гипофиза, получавших в прошлом в комплексной терапии дистанционную лучевую терапию в связи с непереносимостью бромкриптина. Всем больным проведено определение пролактина (ПРЛ) и других гормонов ГГО, антител к тиреоглобулину (ТГ) в сыворотке крови методом ИФА, а так же экскреция катехоламинов. Показатели ПРЛ оценивались двукратно с интервалом в 1 месяц. Для дифференциальной диагностики органических форм гиперпролактинемии использовались лучевые методы исследования, включая РКТ и МРТ.

В клинике гиперпролактинемии преобладали гипоменструальный синдром и аменорея: у больных функциональной ГП (70%), вторичная аменорея у больных органической ГП (68,7%). Бесплодием страдали более половины пациенток каждой группы (56,2% и 69,2% соответственно). Степень гипоплазии матки и яичников находилась в прямой корреляционной связи с длительностью заболевания и уровнем гиперпролактинемии ($r = -0,38$; $p < 0,05$). Лакторея преобладала у больных с пролактиномой и составила 89,5.

Изменения ГГС со стороны РКТ и МРТ выявлены у всех больных с пролактиномой и половины пациенток с гиперпролактинемией функционального генеза: признаки интракраниальной гипертензии обнаружены у 50%.

При лабораторных исследованиях больных получены следующие результаты: уровень ПРЛ при функциональной ГП составил 1330 ± 110 мМЕ/мл и оказался в 3,2 раза выше показателя нормы. При органической ГП - 3660 ± 450 м МЕ/мл (в 8,7 раза выше нормы). Содержание ПРЛ у больных с микро- и макропролактинемой превышало показатели пациенток с функциональной гиперпролактинемией в 3 раза, что отражает механизм автономной продукции пролактина опухолью. Выявлена достоверная обратная корреляционная связь уровня ПРЛ и ЛГ, ПРЛ и ФСГ (коэффициент корреляции – 0,42, $p < 0,05$).

ЛЕЧЕНИЕ

В качестве патогенетической терапии ГГ различного генеза использовались медикаментозные, хирургические и лучевые методы лечения. «Золотым стандартом» в лечении больных с патологической гиперпролактинемией является применение агонистов дофамина-основного ингибитора пролактина разных поколений.

1-е поколение

Препараты бромкриптина (2,5-7,5 мг в сутки, в 2-3 приема, во время еды) или 2-бром-альфа-эргокриптин и 2-бром-бета-эргокриптин мезилат (8-16 мг в сутки в 2-4 приема)

2-е поколение

Квинаголида гидрохлорид (от 25 до 100 мкг в сутки)

3-е поколение

Каберголин (Достинекс)-по ½-1-2 таблетки по 0,5 мг 2 раза в неделю.

Негативные аспекты терапии препаратами 1-го поколения: короткий период полувыведения препарата, высокая частота и широкий спектр побочных эффектов (у >50% пациентов), непереносимость терапевтической дозы.

Доза препаратов подбиралась индивидуально. В среднем, суточная доза у больных с гиперпролактинемией функционального (в скобках — органического) генеза составила бромкриптина мезилатом 2,5-5 (до 12,5) мг/сут., хиноголидом — 75 (до 150) мкг/сут, достинексом (каберголином) — 0,5-1 (до 2-х) мг/нед.

При приеме препаратов 3 поколения (достинекс) выявлена их лучшая переносимость, низкая частота побочных эффектов,

а также укорочение срока восстановления репродуктивной функции по сравнению с агонистами дофамина 1 поколения (бромкриптин).

У пациенток, планировавших беременность, предпочтение в индукции овуляции было отдано препарату 3 поколения (Достинекс).

Получены новые данные о возможности применения препарата при планировании беременности (Colao A, Abs R, B Arcena DG, 2008). Количество пациентов - 380, особенности исследования — исход беременностей индуцированных каберголином. 256 беременных, получавших каберголин при зачатии и на протяжении беременности. Дозы каберголина: 0,125 — 4 мг в неделю. Период воздействия на плод от 1 до 144 дней.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ:

- Каберголин не увеличивает риск многоплодной либо внематочной беременности.
- Каберголин не увеличивает риск преждевременных родов.
- Каберголин не оказывает негативное влияние на здоровье матери и ребенка.
- Беременность, индуцированная каберголином, не является показанием к ее прерыванию.

На фоне проводимого лечения менструальная функция восстановилась у 100% пациенток с функциональной ГП и у 87,5% с органической ГП. В результате патогенетической терапии беременность наступила у 65,3% пациенток, планировавших беременность с функциональной ГП, и у 64% с органической ГП. Гестация у женщин с ГП различного генеза характеризовалась наличием осложнений, связанных с основным заболеванием, у всех беременных. Прерывание беременности на сроке 21-22 недели произошло у 1 пациентки с пролактиномой. Частота акушерских осложнений у больных с пролактиномой была достоверно выше по сравнению с таковой в группе с функциональной ГП.

Все беременные получили патогенетическое лечение выявленной патологии в условиях стационара под контролем УЗИ, доплерометрии и КТГ плода. Срочных родов — 84%, преждевременных — 10%, запоздалых — 4%, кесарево сечение проведено 2% беременных. Все дети родились живыми, новорожденные были приложены к груди матери в первые 6 часов жизни. В первый месяц жизни все новорожденные получали грудное вскармливание под контролем уровня ПРЛ. У каждой третьей оно продолжалось 6 месяцев, у 5 из них — год. Больные с пролактиномой кормили детей в течение месяца, в последующем им предлагалась дофаминергическая терапия в непрерывном режиме с подавлением лактации.

Контроль уровня ПРЛ в крови проведен через 1, 6, 12 месяцев после родов. Уровень пролактина у родильниц после консервативных родов оказался в 1,3 раза выше (2140 ± 250 мМЕ/мл), по сравнению с таковым у больных после операции кесарева сечения (1500 ± 180 мМЕ/мл). У пациенток с пролактиномой уровень ПРЛ после родов оказался ниже в 1,7 по сравнению с таковым до родов. Вероятно, это связано с хорошим цитостатическим эффектом комбинированной терапии пролактиномой.

В дальнейшем на фоне лечения содержание ПРЛ снизилось до нормы, а размер аденомы не увеличивался. Менструальная функция после родов восстановилась самостоятельно у 28% пациенток, на фоне дофаминергической терапии — у 72%. Таким образом, высокая частота восстановления менструальной и репродуктивной функции больных подтверждает эффективность патогенетической терапии независимо от ге-

неза гиперпролактинемии. При этом наиболее эффективные результаты получены у больных, получавших каберголин (Достинекс).

АЛГОРИТМ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЕЙ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА ВНЕ И ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

- Всем больным с синдромом гиперпролактинемии следует определять пролактин, повторить исследование через месяц для исключения транзиторной гиперпролактинемии.
- Применение лучевых методов исследования является обязательным для дифференцирования органических форм гиперпролактинемического гипогонадизма.
- Консервативная терапия опухолей ГГО является пожизненной.
- При супраселлярном росте опухоли и ее больших размерах следует ставить вопрос о хирургическом лечении.
- Дистанционную лучевую терапию опухолей ГГО, а также 6-месячный период после ее окончания, необходимо проводить на фоне управляемой контрацепции.
- Применение каберголина (Достинекса) подтвердило свою эффективность и безопасность в дозировках от 0,5 до 2-х мг в неделю в наших исследованиях (до 4,5мг/нед. по инструкции препарата).
- Беременность и роды у больных с органическими формами гиперпролактинемического гипогонадизма возможны, но относятся к группе риска для матери и плода по развитию осложнений.
- Наличие ПРЛ-секретирующей аденомы не является показанием к искусственному прерыванию беременности.
- Роды у больных с гиперпролактинемией следует вести через естественные родовые пути. Наличие аденомы гипофиза не является показанием к кесареву сечению.
- Контроль МРТ головного мозга, а также необходимые гормональные исследования с обязательным определением уровня ПРЛ в сыворотке крови следует проводить и после родов.

ВЫВОДЫ

Ведение пациентов с гиперпролактинемией строго индивидуально и основывается на комплексе клинико-биохимических и рентгенологических данных. Использование приведенного алгоритма позволяет оптимизировать и стандартизировать данный процесс. В лечении используется монотерапия агонистами дофамина, оперативное вмешательство, лучевая терапия и их сочетание в различных вариантах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Banerjee A, Wynne K, Tan T, Hatfield E, Martin N, Williamson C, Meeran K. High dose cabergoline therapy for a resistant macroprolactinoma during pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf), 2008.
2. Colao A, Abs R, B Arcena DG, Chanson P, Paulus W, Kleinberg DL. Pregnancy outcomes following cabergoline treatment: extended results from a 12-year observational study. Clin Endocrinol (Oxf), 2008; Vol. 68(1): 66-71.
3. Гиниятуллина Е. Н., Дзеранова Л. К., Рожинская Л. Я., Григорьев А. Ю. Репродуктивные нарушения при гиперпролактинемии опухолевого генеза у мужчин (клинические случаи). Вестник репродуктивного здоровья, 2008.
4. Мельниченко Г.А. и соавт. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Пособие для врачей. М., 2008